ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nuvaxovid dispersione per preparazione iniettabile
Vaccino anti-COVID-19 (ricombinante, adiuvato)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Flaconcino multidose contenente 10 dosi da 0,5 mL.

Una dose (0,5 mL) contiene 5 microgrammi della proteina *spike** di SARS-CoV-2 con adiuvante Matrix-M.

L'adiuvante Matrix-M contiene per ogni dose da 0,5 mL: frazione A (42,5 microgrammi) e frazione C (7,5 microgrammi) di estratto di *Quillaja saponaria* Molina.

* Prodotta mediante tecnologia del DNA ricombinante con sistema di espressione di baculovirus in una linea cellulare di insetto derivata da cellule Sf9 della specie *Spodoptera frugiperda*.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Dispersione per preparazione iniettabile (iniezione).

Dispersione da incolore a leggermente gialla, da limpida a leggermente opalescente (pH 7,2).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Nuvaxovid è indicato per l'immunizzazione attiva per la prevenzione di COVID-19, malattia causata dal virus SARS-CoV-2, in soggetti di età pari o superiore a 18 anni.

L'uso di questo vaccino deve essere conforme alle raccomandazioni ufficiali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

<u>Posologia</u>

Soggetti di età pari o superiore a 18 anni
Nuvaxovid viene somministrato per via intramuscolare come ciclo di 2 dosi da 0,5 mL ciascuna. Si raccomanda di somministrare la seconda dose 3 settimane dopo la prima dose (vedere paragrafo 5.1).

Non ci sono dati disponibili sull'intercambiabilità di Nuvaxovid con altri vaccini anti-COVID-19 per il completamento del ciclo di vaccinazione primario. I soggetti che hanno ricevuto una prima dose di Nuvaxovid devono ricevere la seconda dose di Nuvaxovid per completare il ciclo di vaccinazione.

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di Nuvaxovid nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Popolazione anziana
Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei soggetti anziani di età pari o superiore a 65 anni.

Modo di somministrazione

Nuvaxovid viene somministrato esclusivamente mediante iniezione intramuscolare, preferibilmente nel muscolo deltoide del braccio.

Non iniettare il vaccino per via intravascolare, sottocutanea o intradermica.

Il vaccino non deve essere miscelato nella stessa siringa con altri vaccini o medicinali.

Per le precauzioni da adottare prima della somministrazione del vaccino, vedere paragrafo 4.4.

Per le istruzioni sulla manipolazione e lo smaltimento del vaccino, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Ipersensibilità e anafilassi

Sono stati segnalati eventi di anafilassi con i vaccini anti-COVID-19. In caso di reazione anafilattica a seguito della somministrazione del vaccino devono essere sempre prontamente disponibili un trattamento e una supervisione medica adeguati.

Dopo la vaccinazione si raccomanda un attento monitoraggio per almeno 15 minuti. A coloro che hanno manifestato anafilassi alla prima dose di Nuvaxovid non deve essere somministrata una seconda dose del vaccino.

Reazioni correlate all'ansia

Reazioni correlate all'ansia, tra cui reazioni vasovagali (sincope), iperventilazione o reazioni dovute allo stress, possono verificarsi in associazione alla vaccinazione come risposta psicogena all'iniezione con ago. È importante che vengano adottate precauzioni per evitare lesioni da svenimento.

Malattia concomitante

La vaccinazione deve essere rimandata nei soggetti affetti da malattia febbrile acuta severa o da infezione acuta. La presenza di un'infezione lieve e/o di febbre di lieve entità non deve comportare il rinvio della vaccinazione.

Trombocitopenia e disturbi della coagulazione

Come per le altre iniezioni intramuscolari, il vaccino deve essere somministrato con cautela nei soggetti in terapia anticoagulante o che presentano trombocitopenia o disturbi della coagulazione

(come l'emofilia), poiché, a seguito di una somministrazione per via intramuscolare, in questi soggetti possono verificarsi eventi di sanguinamento o lividura.

Soggetti immunocompromessi

L'efficacia, la sicurezza e l'immunogenicità del vaccino sono state valutate in un numero limitato di soggetti immunocompromessi. L'efficacia di Nuvaxovid potrebbe essere inferiore negli soggetti immunodepressi.

Durata della protezione

La durata della protezione offerta dal vaccino non è nota, in quanto ancora in via di determinazione nelle sperimentazioni cliniche in corso.

Limitazioni dell'efficacia del vaccino

La protezione potrebbe non essere completa fino a 7 giorni dopo la somministrazione della seconda dose. Come per tutti i vaccini, la vaccinazione con Nuvaxovid potrebbe non proteggere tutti i soggetti vaccinati.

Eccipienti

Sodio
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

Potassio
Questo medicinale contiene potassio, meno di 1 mmol (39 mg) per 0,5 mL, cioè essenzialmente "senza potassio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

La co-somministrazione di Nuvaxovid con vaccini antinfluenzali inattivati è stata valutata in un numero limitato di partecipanti a un sottostudio esplorativo di una sperimentazione clinica (vedere paragrafo 4.8 e paragrafo 5.1).

La risposta anticorpale a SARS-CoV-2 è stata inferiore quando Nuvaxovid è stato somministrato in concomitanza con un vaccino antinfluenzale inattivato. La rilevanza clinica di questo dato non è nota.

La somministrazione concomitante di Nuvaxovid con altri vaccini non è stata studiata.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di Nuvaxovid in donne in gravidanza sono limitati. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrio-fetale, parto o sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3).

La somministrazione di Nuvaxovid in gravidanza deve essere considerata solo quando i potenziali benefici superano i potenziali rischi per la madre e per il feto.

Allattamento

Non è noto se Nuvaxovid sia escreto nel latte materno umano.

Non si ritiene che Nuvaxovid possa causare effetti su neonati/lattanti, dal momento che l'esposizione sistemica a Nuvaxovid di donne che allattano è trascurabile.

Fertilità

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Nuvaxovid non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, alcuni degli effetti menzionati al paragrafo 4.8 possono condizionare in modo temporaneo la capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di Nuvaxovid è stata valutata in un'analisi *ad interim* dei dati aggregati di 5 sperimentazioni cliniche attualmente condotte in Australia, Sudafrica, Regno Unito, Stati Uniti e Messico. Al momento dell'analisi, un totale di 49.950 partecipanti di età pari o superiore a 18 anni aveva ricevuto almeno una dose di Nuvaxovid (n=30.058) o di placebo (n=19.892). Al momento della vaccinazione, l'età mediana era di 48 anni (range 18-95 anni). La durata mediana del follow-up è stata di 70 giorni dopo la seconda dose e 32.993 partecipanti (66%) avevano superato i 2 mesi di follow-up dopo la seconda dose.

In base ai dati aggregati sulla reattogenicità, relativi a partecipanti di età pari o superiore a 18 anni arruolati nei due studi di Fase III che avevano ricevuto almeno una dose di Nuvaxovid (n=19.898) o di placebo (n=10.454), le reazioni avverse più frequenti sono state: dolorabilità in sede di iniezione (75%), dolore in sede di iniezione (62%), stanchezza (53%), mialgia (51%), cefalea (50%), malessere (41%), artralgia (24%) e nausea o vomito (15%). Le reazioni avverse sono state generalmente di severità da lieve a moderata, con una durata mediana inferiore o uguale a 2 giorni per gli eventi localizzati, e inferiore o uguale a 1 giorno per gli eventi sistemici dopo la vaccinazione.

Complessivamente, è stata osservata un'incidenza più elevata di reazioni avverse nei gruppi di soggetti più giovani: l'incidenza di dolorabilità in sede di iniezione, dolore in sede di iniezione, stanchezza, mialgia, cefalea, malessere, artralgia e nausea o vomito è stata maggiore tra gli adulti di età compresa tra 18 e meno di 65 anni rispetto ai soggetti di età pari o superiore a 65 anni.

Reazioni avverse di tipo locale e sistemico sono state segnalate con maggiore frequenza dopo la seconda dose rispetto alla prima.

Ai 431 partecipanti arruolati in un sottostudio esplorativo di Fase III (2019nCoV-302) sono stati somministrati nel muscolo deltoide del braccio controlaterale vaccini inattivati antinfluenzali stagionali autorizzati in concomitanza il giorno stesso della prima dose di Nuvaxovid (n=217) o di placebo (n=214) . La frequenza delle reazioni avverse locali e sistemiche nella popolazione del sottostudio con il vaccino antinfluenzale è stata più elevata rispetto alla popolazione dello studio principale dopo la prima dose, sia tra i vaccinati con Nuvaxovid sia tra coloro che avevano ricevuto il placebo.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse osservate durante gli studi clinici sono elencate di seguito secondo le seguenti categorie di frequenza:
molto comune (≥ 1/10)
comune (≥ 1/100, < 1/10)
non comune (≥ 1/1.000, < 1/100)

raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
molto raro (< 1/10.000)
non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Tabella 1. Reazioni avverse negli studi clinici con Nuvaxovid

Classificazione per sistemi e organi	**Molto comune (≥ 1/10)**	**Comune (≥ 1/100, < 1/10)**	**Non comune (≥ 1/1.000, < 1/100)**	**Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000)**	**Molto raro (< 1/10.000)**	**Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)**
Patologie del sistema emolinfopoietico			Linfoadenopatia			
Patologie del sistema nervoso	Cefalea					
Patologie vascolari			Ipertensione			
Patologie gastrointestinali	Nausea o vomito[a]					
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Eruzione cutanea Eritema Prurito Orticaria			
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia[a] Artralgia[a]					
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolorabilità in sede di iniezione[a] Dolore in sede di iniezione[a] Stanchezza[a] Malessere[a,b]	Arrossamento in sede di iniezione[a,c] Tumefazione in sede di iniezione[a] Piressia[a] Brividi Dolore a un arto	Prurito in sede di iniezione			

a Questi eventi sono stati osservati con una frequenza maggiore dopo la seconda dose.

b In questo termine sono stati inclusi anche eventi segnalati come malattia simil-influenzale

c Questo termine comprende sia l'arrossamento in sede di iniezione sia l'eritema in sede di iniezione (comune).

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Nel corso di tutte le sperimentazioni cliniche, dopo il vaccino è stato osservato un aumento dell'incidenza di ipertensione (n=46; 1,0%) rispetto al placebo (n=22; 0,6%) tra gli adulti più anziani nei 3 giorni successivi alla vaccinazione.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il

sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V, includendo il numero di lotto, se disponibile.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati segnalati casi di sovradosaggio. In caso di sovradosaggio, si raccomandano il monitoraggio delle funzioni vitali e l'eventuale trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccino, altri vaccini virali, codice ATC: J07BX03

Meccanismo d'azione

Nuvaxovid è composto dalla proteina *spike* (S) ricombinante di SARS-CoV-2 purificata a lunghezza completa e stabilizzata nella conformazione di pre-fusione. L'aggiunta dell'adiuvante Matrix-M, a base di saponina, facilita l'attivazione delle cellule del sistema immunitario innato, potenziando il grado della risposta immunitaria specifica contro la proteina S. I due componenti del vaccino inducono le risposte immunitarie dei linfociti B e dei linfociti T contro la proteina S, inclusi gli anticorpi neutralizzanti, che possono contribuire alla protezione contro COVID-19.

Efficacia clinica

L'efficacia clinica, la sicurezza e l'immunogenicità di Nuvaxovid sono state valutate in due studi cardine di Fase III controllati con placebo, lo Studio 1 (2019nCoV-301) condotto in Nord America e lo Studio 2 (2019nCoV-302) condotto nel Regno Unito, nonché in uno studio di Fase IIa/b, lo Studio 3 condotto in Sudafrica.

Studio 1 (2019nCoV-301)
Lo Studio 1 è uno studio in corso multicentrico di Fase III, randomizzato, con osservatore in cieco, controllato con placebo, su partecipanti di età pari o superiore a 18 anni negli Stati Uniti e in Messico. Al momento dell'arruolamento, i partecipanti sono stati stratificati per fasce d'età (18-64 anni e ≥ 65 anni) e assegnati alla somministrazione di Nuvaxovid o placebo in rapporto di 2:1. Lo studio ha escluso i partecipanti immunocompromessi in modo significativo a causa di malattia da immunodeficienza; in chemioterapia per neoplasia in atto; in terapia immunosoppressiva cronica o che avevano ricevuto immunoglobuline oppure emoderivati nei 90 giorni precedenti; in stato di gravidanza o allattamento; o con pregressa diagnosi di COVID-19 confermata da esami di laboratorio. Sono stati inclusi partecipanti con comorbilità di base clinicamente stabili, oltre a partecipanti con infezione da HIV ben controllata.

L'arruolamento degli adulti si è concluso nel febbraio del 2021. I partecipanti saranno seguiti fino a 24 mesi dopo la somministrazione della seconda dose per le valutazioni di sicurezza e di efficacia contro COVID-19. Dopo l'acquisizione di dati sulla sicurezza sufficienti a sostenere la domanda di autorizzazione per uso di emergenza, i destinatari iniziali del placebo sono stati invitati a ricevere due iniezioni di Nuvaxovid a 21 giorni di distanza l'una dall'altra, mentre i destinatari iniziali di Nuvaxovid sono stati invitati a ricevere due iniezioni di placebo a 21 giorni di distanza ("crossover in cieco"). A tutti i partecipanti è stata offerta la possibilità di continuare a essere seguiti nello studio.

La popolazione per l'analisi di efficacia primaria (indicata come serie di analisi di efficacia in base al protocollo [PP-EFF]), composta da 25.452 partecipanti che avevano ricevuto due dosi di Nuvaxovid (n=17.312) o placebo (n=8.140) (Dose 1 al Giorno 0; Dose 2 al Giorno 21, con mediana di 21 giorni [IQR 21-23], range 14-60), non ha presentato deviazioni dal protocollo che comportassero l'esclusione dallo studio, né evidenze di infezione da SARS-CoV-2 fino a 7 giorni dopo la seconda dose.

I dati demografici e le caratteristiche al basale tra i partecipanti che hanno ricevuto Nuvaxovid e coloro che hanno ricevuto il placebo erano equilibrati. Nella serie di analisi PP-EFF, l'età mediana dei partecipanti che hanno ricevuto Nuvaxovid era di 47 anni (range: 18-95 anni); l'88% (n=15.264) aveva un'età compresa tra 18 e 64 anni, mentre il 12% (n=2.048) aveva un'età pari o superiore a 65 anni; il 48% era di sesso femminile; il 94% proveniva dagli Stati Uniti e il 6% dal Messico; il 76% era bianco, l'11% nero o afro-americano, il 6% indiano d'America (compresi i nativi americani) o nativo dell'Alaska e il 4% era asiatico; il 22% era ispanico o latino. In 16.493 partecipanti (95%) era presente almeno una comorbilità preesistente o una caratteristica dello stile di vita associata a un aumento del rischio di COVID-19 in forma severa. Le comorbilità includevano: obesità (indice di massa corporea [IMC] $\geq$ 30 kg/m^2); malattia polmonare cronica; diabete mellito di tipo 2; malattia cardiovascolare; malattia renale cronica; o infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV). Altre caratteristiche ad alto rischio includevano un'età $\geq$ 65 anni (con o senza comorbilità) oppure un'età < 65 anni con comorbilità e/o condizioni di vita o di lavoro che prevedevano un'esposizione frequente nota a SARS-CoV-2 o ad ambienti densamente popolati.

I casi di COVID-19 sono stati confermati mediante reazione a catena della polimerasi (PCR) da un laboratorio centralizzato. L'efficacia del vaccino è riportata nella Tabella 2.

Tabella 2. Efficacia del vaccino nei confronti di COVID-19 confermata da test PCR con insorgenza a partire da 7 giorni dopo la seconda vaccinazione[1] - serie di analisi PP-EFF; studio 2019nCoV-301

Sottogruppo	Nuvaxovid			Placebo			% Efficacia del vaccino (IC al 95%)
	Parteci-panti N	Casi di COVID-19 n (%)[2]	Tasso di incidenza per anno per 1.000 persone[2]	Parteci-panti N	Casi di COVID-19 n (%)[3]	Tasso di incidenza per anno per 1.000 persone[2]	
Endpoint primario di efficacia							
Tutti i partecipanti	17.312	14 (0,1)	3,26	8.140	63 (0,8)	34,01	90,4% (82,9; 94,6)[3,4]

[1] Efficacia del vaccino (VE) valutata nei partecipanti senza deviazioni importanti dal protocollo, risultati sieronegativi (per SARS-CoV-2) al basale e attualmente senza infezione da SARS-CoV-2 confermata in laboratorio con insorgenza dei sintomi fino a 6 giorni dopo la seconda dose, e sottoposti al regime completo prescritto con il vaccino sperimentale.
[2] Tasso medio di incidenza della malattia per anno in 1.000 persone.
[3] Dato basato sul modello lineare-logaritmico del tasso di incidenza di infezione da SARS-CoV-2 confermata da test PCR utilizzando la regressione di Poisson, con gruppo di trattamento e fasce d'età come effetti fissi e varianza di errore robusto, dove VE = 100 × (1 – rischio relativo) (Zou 2004).
[4] Criterio dell'endpoint primario di efficacia per il successo soddisfatto con un limite inferiore dell'intervallo di confidenza (LBCI) > 30% all'analisi di conferma primaria programmata.

L'efficacia del vaccino Nuvaxovid per la prevenzione dell'insorgenza di COVID-19 a partire da sette giorni dopo la Dose 2 è stata del 90,4% (IC al 95%, 82,9-94,6). Nessun caso di COVID-19 in forma severa è stato segnalato tra i 17.312 partecipanti che hanno ricevuto Nuvaxovid, rispetto a 4 casi di COVID-19 in forma severa segnalati tra gli 8.140 destinatari del placebo nella serie di analisi PP-EFF.

Le analisi per sottogruppi dell'endpoint primario di efficacia hanno mostrato stime di efficacia sovrapponibili per i partecipanti di sesso maschile e femminile e per i gruppi etnici, nonché tra i partecipanti con comorbilità mediche associate ad alto rischio di COVID-19 severa. Non sono state osservate differenze di rilievo nell'efficacia complessiva del vaccino tra i partecipanti a maggior rischio di COVID-19 severa, compresi coloro con 1 o più comorbilità che aumentano il rischio di COVID-19 severa (ad es. IMC $\geq$ 30 kg/m^2, malattia polmonare cronica, diabete mellito di tipo 2, malattia cardiovascolare e malattia renale cronica).

I risultati di efficacia rispecchiano l'arruolamento che si è svolto nel periodo in cui, nei due paesi (USA e Messico) in cui è stato condotto lo studio, circolavano prevalentemente ceppi classificati come varianti di preoccupazione o varianti di interesse. Il sequenziamento dei dati è stato disponibile per 61

dei 77 casi di endpoint (79%). Di questi, 48 su 61 (79%) sono stati identificati come varianti di preoccupazione o varianti di interesse. Le varianti di preoccupazione più comuni identificate sono state: Alfa con 31/61 casi (51%), Beta (2/61, 4%) e Gamma (2/61, 4%), mentre le varianti di interesse più comuni sono state Iota con 8/61 casi (13%) ed Epsilon (3/61, 5%).

Studio 2 (2019nCoV-302)
Lo Studio 2 è uno studio multicentrico di Fase III, randomizzato, con osservatore in cieco, controllato con placebo, attualmente condotto su partecipanti di età compresa tra 18 e 84 anni nel Regno Unito. Al momento dell'arruolamento, i partecipanti sono stati stratificati per fasce d'età (18-64 anni; 65-84 anni) per ricevere Nuvaxovid o placebo. Lo studio ha escluso i partecipanti immunocompromessi in modo significativo a causa di malattia da immunodeficienza; diagnosi oncologica o in terapia oncologica; malattia/disturbo autoimmune; in terapia immunosoppressiva cronica o che avevano ricevuto immunoglobuline oppure emoderivati nei 90 giorni precedenti; disturbo emorragico o uso continuo di anticoagulanti; anamnesi di reazioni allergiche e/o anafilassi; stato di gravidanza; o pregressa diagnosi di COVID-19 confermata in laboratorio. Sono stati inclusi i partecipanti con una malattia clinicamente stabile, definita come malattia che non ha richiesto modifiche della terapia né ricovero ospedaliero per aggravamento delle condizioni di salute durante le 4 settimane prima dell'arruolamento. Non sono stati esclusi dall'arruolamento i partecipanti con infezione nota stabile da HIV, virus dell'epatite C (HCV) o virus dell'epatite B (HBV).

L'arruolamento si è concluso nel novembre del 2020. I partecipanti sono stati seguiti fino a 12 mesi dopo il ciclo di vaccinazione primaria per le valutazioni di sicurezza ed efficacia contro COVID-19.

La serie di analisi di efficacia primaria (PP-EFF) è stata condotta su 14.039 partecipanti che hanno ricevuto due dosi di Nuvaxovid (n=7.020) o placebo (n=7.019) (Dose 1 il Giorno 0; Dose 2 a una mediana di 21 giorni (IQR 21-23), range 16-45) e non hanno presentato deviazioni dal protocollo che comportassero l'esclusione dallo studio, né evidenze di infezione da SARS-CoV-2 fino a 7 giorni dopo la somministrazione della seconda dose.

I dati demografici e le caratteristiche al basale tra i partecipanti che hanno ricevuto Nuvaxovid e i partecipanti che hanno ricevuto il placebo erano equilibrati. Nella serie di analisi PP-EFF, l'età mediana dei partecipanti che hanno ricevuto Nuvaxovid era di 56,0 anni (range: 18-84 anni); il 72% (n=5.067) aveva un'età compresa tra 18 e 64 anni, mentre il 28% (n=1.953) aveva un'età compresa tra 65 e 84 anni; il 49% era di sesso femminile; il 94% era bianco; il 3% era asiatico; l'1% era costituito da più etnie, < 1% era nero o afro-americano; e < 1% era ispanico o latino; il 45% presentava almeno una comorbilità.

Tabella 3. Analisi di efficacia del vaccino nei confronti di COVID-19 confermata da test PCR con insorgenza almeno 7 giorni dopo la seconda vaccinazione - (popolazione PP-EFF) Studio 2 (2019nCoV-302)

Sottogruppo	Nuvaxovid			Placebo			% Efficacia del vaccino (IC al 95%)
	Partecipanti N	Casi di COVID-19 n (%)	Tasso di incidenza per anno per 1.000 persone[1]	Partecipanti N	Casi di COVID-19 n (%)	Tasso di incidenza per anno per 1.000 persone[1]	
Endpoint primario di efficacia							
Tutti i partecipanti	7.020	10 (0,1)	6,53	7.019	96 (1,4)	63,43	89,7 (80,2; 94,6)[2,3]
Analisi per sottogruppi dell'endpoint primario di efficacia							
Età da 18 a 64 anni	5.067	9 (0,2)	12,30	5.062	87 (1,7)	120,22	89,8 (79,7; 94,9)
Età da 65 a 84 anni	1.953	1 (0,10)[2]	---	1.957	9 (0,9)[2]	---	88,9 (20,2; 99,7)[4]

1 Tasso medio di incidenza della malattia per anno in 1.000 persone.

2 Dato basato sul modello lineare-logaritmico di occorrenza utilizzando la regressione di Poisson con funzione legame logaritmica, gruppo di trattamento e stratificazioni (fasce d'età e regione aggregata) come effetti fissi e varianza di errore robusto [Zou 2004].

3 Soddisfatto il criterio dell'endpoint primario di efficacia per il successo con un limite inferiore dell'intervallo di confidenza (LBCI) > 30%; efficacia confermata all'analisi *ad interim*.

4 Dato basato sul modello di Clopper-Pearson (dato il numero esiguo di eventi), IC al 95% calcolati utilizzando il metodo binomiale esatto di Clopper-Pearson aggiustato per il tempo totale di sorveglianza.

Questi risultati rispecchiano l'arruolamento che si è svolto nel periodo in cui, nel Regno Unito, circolava la variante B.1.17 (Alfa). L'identificazione della variante Alfa si è basata sulla mancata rilevazione del gene S bersaglio al test PCR. I dati disponibili hanno riguardato 95 dei 106 casi di endpoint (90%). Di questi, 66 su 95 (69%) sono stati identificati come variante Alfa, mentre gli altri casi sono stati classificati come non-Alfa.

Nessun caso di COVID-19 severa è stato segnalato tra i 7.020 partecipanti che hanno ricevuto Nuvaxovid, rispetto ai 4 casi di COVID-19 severa segnalati tra i 7.019 partecipanti che hanno ricevuto il placebo nella serie di analisi PP-EFF.

Sottostudio sulla co-somministrazione di vaccini antinfluenzali stagionali autorizzati

Complessivamente 431 partecipanti sono stati vaccinati in concomitanza con vaccini antinfluenzali stagionali inattivati; 217 partecipanti del sottostudio hanno ricevuto Nuvaxovid e 214 hanno ricevuto il placebo. I dati demografici e le caratteristiche al basale tra i partecipanti che hanno ricevuto Nuvaxovid e i partecipanti che hanno ricevuto il placebo erano equilibrati. Nella serie di analisi di immunogenicità secondo il protocollo (PP-IMM), l'età mediana dei partecipanti che hanno ricevuto Nuvaxovid (n=191) era di 40 anni (range: 22-70 anni); il 93% (n=178) aveva un'età compresa tra 18 e 64 anni, mentre il 7% (n=13) aveva un'età compresa tra 65 e 84 anni; il 43% era di sesso femminile; il 75% era bianco; il 23% era multietnico o appartenente a minoranze etniche; e il 27% presentava almeno una comorbilità. La somministrazione concomitante non ha comportato una variazione delle risposte immunitarie al vaccino antinfluenzale, misurate dal saggio di emoagglutinoinibizione (HAI). È stata rilevata una riduzione del 30% della risposta anticorpale a Nuvaxovid, valutata da un saggio IgG anti-*spike* con tassi di sieroconversione simili a quelli dei partecipanti che non avevano ricevuto in concomitanza un vaccino antinfluenzale (vedere paragrafo 4.5 e paragrafo 4.8).

Studio 3 (2019nCoV-501)
Lo Studio 3 è uno studio multicentrico in corso di Fase IIa/b, randomizzato, con osservatore in cieco, controllato con placebo, condotto su partecipanti HIV-negativi di età compresa tra 18 e 84 anni e su soggetti che vivono con HIV (PLWH) di età compresa tra 18 e 64 anni in Sudafrica. I soggetti PLWH erano clinicamente stabili (senza infezioni opportunistiche), in terapia antiretrovirale stabile e altamente attiva e con una carica virale di HIV-1 < 1.000 copie/mL.

L'arruolamento si è concluso nel novembre del 2020.

La serie di analisi di efficacia primaria (PP-EFF) è stata condotta su 2.770 partecipanti che hanno ricevuto due dosi di Nuvaxovid (n=1.408) o placebo (n=1.362), (Dose 1 il Giorno 0; Dose 2 il Giorno 21), non hanno presentato deviazioni dal protocollo che comportassero l'esclusione dallo studio, né evidenze di infezione da SARS-CoV-2 fino a 7 giorni dopo la somministrazione della seconda dose.

I dati demografici e le caratteristiche al basale tra i partecipanti che hanno ricevuto Nuvaxovid e i partecipanti che hanno ricevuto il placebo erano equilibrati. Nella serie di analisi PP-EFF, l'età mediana dei partecipanti che hanno ricevuto Nuvaxovid era di 28 anni (range: 18-84 anni); il 40% era di sesso femminile; il 91% era nero/afro-americano; il 2% era bianco; il 3% era composto da più etnie; l'1% era asiatico; il 2% era ispanico o latino e il 5,5% era HIV-positivo.
In totale sono stati registrati 147 casi sintomatici lievi, moderati o severi di COVID-19 tra tutti i partecipanti adulti, sieronegativi (al SARS-CoV-2) al basale, per l'analisi completa (serie di analisi PP-EFF) dell'endpoint primario di efficacia, di cui 51 (3,62%) si riferivano a Nuvaxovid e 96

(7,05%) al placebo. L'efficacia vaccinale risultante di Nuvaxovid è stata del 48,6% (IC al 95%: 28,4; 63,1).
Questi risultati rispecchiano l'arruolamento che si è svolto nel periodo in cui, in Sudafrica, circolava la variante B.1.351 (Beta).

Popolazione anziana

Nuvaxovid è stato valutato in soggetti di età pari o superiore a 18 anni. L'efficacia di Nuvaxovid è risultata costante tra i soggetti anziani (≥ 65 anni) e i soggetti più giovani (18-64 anni).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Nuvaxovid in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per la prevenzione di COVID-19 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Autorizzazione subordinata a condizioni

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale. L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute, tolleranza locale e tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

Genotossicità e cancerogenicità

Sono stati condotti studi di genotossicità *in vitro* sull'adiuvante Matrix-M. L'adiuvante si è dimostrato non genotossico. Non sono stati eseguiti studi di cancerogenicità. Non si prevede cancerogenicità.

Tossicità riproduttiva

Uno studio di tossicità riproduttiva e dello sviluppo è stato condotto su ratti femmina a cui sono state somministrate quattro dosi intramuscolari (due prima dell'accoppiamento; due durante la gestazione) di 5 microgrammi di proteina rS di SARS-CoV-2 (una quantità circa 200 volte superiore rispetto alla dose umana di 5 microgrammi su base adattata per peso), con 10 microgrammi di adiuvante Matrix-M (una quantità circa 40 volte superiore rispetto alla dose umana di 50 microgrammi su base adattata per peso). Non sono stati osservati effetti avversi correlati al vaccino su fertilità, gravidanza/allattamento, o sviluppo embrionale/fetale e della prole fino al 21° giorno post-natale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Disodio idrogeno fosfato eptaidrato
Sodio diidrogeno fosfato monoidrato
Sodio cloruro
Polisorbato 80
Sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH)

Acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

Adiuvante (Matrix-M)
Colesterolo
Fosfatidilcolina (incluso α-tocoferolo tutto racemico)
Potassio diidrogeno fosfato
Potassio cloruro
Disodio idrogeno fosfato diidrato
Sodio cloruro
Acqua per preparazioni iniettabili

Per l'adiuvante: vedere anche paragrafo 2.

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato né diluito con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino chiuso

9 mesi alla temperatura di 2 °C – 8 °C, protetto dalla luce.

Il flaconcino di Nuvaxovid chiuso si è dimostrato stabile fino a 12 ore a 25 °C. La temperatura di 25 °C non è la condizione di conservazione o spedizione raccomandata ma può orientare le decisioni per l'uso in caso di escursioni termiche temporanee durante i 9 mesi di conservazione a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C.

Flaconcino perforato

La stabilità chimica e fisica durante l'utilizzo è stata dimostrata per 6 ore a temperature comprese tra 2 °C e 25 °C dal momento della prima perforazione con l'ago alla somministrazione.

Dal punto di vista microbiologico, dopo la prima apertura (prima perforazione con l'ago), il vaccino deve essere utilizzato immediatamente. Nel caso in cui non venga utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione sono responsabilità dell'utente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).
Non congelare.

Tenere i flaconcini nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

5 mL di dispersione in un flaconcino (vetro di Tipo I) con tappo (gomma bromobutilica) e sigillo in alluminio con cappuccio a strappo di plastica blu.

Ogni flaconcino contiene 10 dosi da 0,5 mL

Confezione: 10 flaconcini multidose

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per la manipolazione e la somministrazione

Questo vaccino deve essere manipolato da un operatore sanitario con tecniche asettiche per garantire la sterilità di ciascuna dose.

Preparazione per l'uso

- Il vaccino viene fornito pronto per l'uso.
- Il flaconcino chiuso deve essere conservato a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C e tenuto nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.
- Immediatamente prima dell'uso, estrarre il flaconcino di vaccino dalla scatola conservata in frigorifero.
- Registrare la data e l'ora di smaltimento sull'etichetta del flaconcino. Usare entro 6 ore dalla prima perforazione.

Ispezione del flaconcino

- Far roteare delicatamente il flaconcino multidose prima del prelievo di una dose e tra un prelievo e l'altro. Non agitare.
- Ogni flaconcino multidose contiene una dispersione da incolore a leggermente gialla, da limpida a leggermente opalescente, priva di particelle visibili.
- Prima della somministrazione, ispezionare visivamente il contenuto del flaconcino per escludere la presenza di particolato visibile e/o alterazioni del colore. In presenza di una di queste condizioni, non somministrare il vaccino.

Somministrazione del vaccino

- Ogni flaconcino contiene una quantità in eccesso per garantire il prelievo di un massimo di dieci (10) dosi da 0,5 mL ciascuna.
- Ogni dose da 0,5 mL viene aspirata in una siringa sterile attraverso un ago sterile per la somministrazione tramite iniezione intramuscolare, preferibilmente nel muscolo deltoide del braccio.
    - Il vaccino non deve essere miscelato nella stessa siringa con altri vaccini o medicinali.
    - Non accumulare il vaccino in eccesso da più flaconcini.

Conservazione dopo la prima perforazione con ago

- Nuvaxovid non contiene conservanti. Conservare il flaconcino aperto a una temperatura compresa tra 2 °C e 25 °C per un massimo di 6 ore dopo la prima perforazione (vedere paragrafo 6.3).

Eliminazione

- Eliminare il vaccino se non viene utilizzato entro 6 ore dopo la prima perforazione del flaconcino (vedere paragrafo 6.3).

Smaltimento

- Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novavax CZ a.s.
Bohumil 138
Jevany, 28163
Repubblica ceca

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1618/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: GG mese AAAA

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, http://www.ema.europa.eu.

ALLEGATO II

A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L’USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI

A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

Serum Institute of India Pvt. Ltd.
212/2, Off SoliPoonawalla Road, Hadapsar, Pune – 411028, Maharashtra, India

Serum Institute of India Pvt. Ltd.
S. No. 105-110, Manjari BK, Tal -Haveli, Pune-412307, Maharashtra, India

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Novavax CZ a.s.
Bohumil 138, Jevany, 28163, Repubblica Ceca

Alla luce della dichiarata emergenza sanitaria pubblica di interesse internazionale, e al fine di garantire una fornitura tempestiva, questo medicinale è soggetto a una deroga di durata limitata che consente di fare affidamento sui test di controllo dei lotti condotti nel(i) sito(i) registrato(i) situato(i) in un paese terzo. La validità di questa esenzione termina il 31 marzo 2022. L'attuazione delle disposizioni dell'UE in materia di controllo dei lotti, comprese le necessarie variazioni dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio, deve essere completata al massimo entro il 31 marzo 2022.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

Rilascio ufficiale dei lotti

In conformità all'articolo 114 della Direttiva 2001/83/CE, il rilascio ufficiale dei lotti di fabbricazione deve essere effettuato da un laboratorio di Stato o da un laboratorio appositamente designato.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell’Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI

La presente autorizzazione all’immissione in commercio è subordinata a condizioni; pertanto, ai sensi dell’articolo 14-*bis* del Regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	**Tempistica**
Al fine di garantire una qualità costante del prodotto durante il periodo di validità, il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio deve fornire informazioni aggiuntive sulla stabilità del prodotto finito.	31 gennaio 2023
Al fine di garantire una qualità costante del prodotto durante il periodo di validità, il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio deve aderire adeguatamente agli standard di riferimento e rianalizzare i limiti di concentrazione del prodotto finito quando sono disponibili dati aggiuntivi.	31 luglio 2022

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ETICHETTA DELL'IMBALLAGGIO ESTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nuvaxovid dispersione per preparazione iniettabile
Vaccino anti-COVID-19 (ricombinante, adiuvato)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni dose contiene 5 microgrammi di proteina *spike* ricombinante di SARS-CoV-2 con adiuvante Matrix-M

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Adiuvante Matrix-M: frazione A e frazione C di estratto di *Quillaja saponaria* Molina

Eccipienti: disodio idrogeno fosfato eptaidrato, sodio diidrogeno fosfato monoidrato, disodio idrogeno fosfato diidrato, sodio cloruro, polisorbato 80, colesterolo, fostatidilcolina (incluso α-tocoferolo tutto racemico), potassio diidrogeno fosfato, potassio cloruro, sodio idrossido, acido cloridrico, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Dispersione per preparazione iniettabile
10 flaconcini multidose
Ogni flaconcino contiene 10 dosi da 0,5 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Per maggiori informazioni, effettuare la scansione o visitare il sito
NovavaxCovidVaccine.com

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Dopo la prima perforazione, conservare a 2 °C – 25 °C, usare entro 6 ore.

Conservare nell’imballaggio originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novavax CZ a.s.
Bohumil 138, Jevany, 28163, Repubblica Ceca

12. NUMERO(I) DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1618/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L’USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Nuvaxovid dispersione per preparazione iniettabile
Vaccino anti-COVID-19 (ricombinante, adiuvato)

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

10 dosi da 0,5 mL

6. ALTRO

Conservare in frigorifero.
Dopo la prima perforazione, conservare a 2 °C – 25 °C, usare entro 6 ore.

Data/ora di smaltimento (6 ore dalla prima perforazione):

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Nuvaxovid dispersione per preparazione iniettabile
Vaccino anti-COVID-19 (ricombinante, adiuvato)

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di ricevere questo vaccino perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Nuvaxovid e a cosa serve

Nuvaxovid è un vaccino usato per la prevenzione di COVID-19, malattia causata dal virus SARS-CoV-2.

Nuvaxovid viene somministrato ad adulti di età pari o superiore a 18 anni.

Il vaccino induce il sistema immunitario (le naturali difese dell'organismo) a produrre anticorpi e globuli bianchi specializzati per contrastare il virus, allo scopo di fornire protezione contro COVID-19. Nessuno dei componenti di questo vaccino può causare COVID-19.

2. Cosa deve sapere prima di ricevere Nuvaxovid

Nuvaxovid non le deve essere somministrato
- se è allergico al principio attivo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di ricevere Nuvaxovid:
- se ha già avuto una reazione allergica grave o da mettere in rischio la vita dopo aver ricevuto qualsiasi altro vaccino per iniezione o dopo che le è stato somministrato Nuvaxovid in passato;
- se è svenuto dopo qualsiasi iniezione con ago;
- se ha febbre alta (oltre 38 °C) o un'infezione grave. Tuttavia, se ha una febbre leggera o un'infezione alle vie respiratorie superiori simile a un raffreddore, potrà ricevere la vaccinazione;
- se ha problemi di sanguinamento, è facilmente suscettibile alla formazione di lividi oppure usa un medicinale per prevenire i coaguli di sangue;

- se il suo sistema immunitario non funziona correttamente (immunodeficienza) o se sta assumendo medicinali che indeboliscono il sistema immunitario (come corticosteroidi a dosi elevate, immunosoppressori o medicinali contro i tumori).

Se rientra in una qualsiasi delle condizioni sopra descritte (o ha dubbi al riguardo), si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di ricevere Nuvaxovid.

Come per qualsiasi vaccino, il ciclo di vaccinazione con 2 dosi di Nuvaxovid potrebbe non proteggere completamente tutti coloro che lo ricevono e la durata di questa protezione non è nota.

Bambini e adolescenti

Nuvaxovid non è raccomandato per bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni. Attualmente non sono disponibili informazioni sull'uso di Nuvaxovid in bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni.

Altri medicinali e Nuvaxovid

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale o vaccino.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico, al farmacista o all'infermiere prima di ricevere questo vaccino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Alcuni degli effetti indesiderati di Nuvaxovid elencati al paragrafo 4 (Possibili effetti indesiderati) potrebbero ridurre temporaneamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari (per esempio la sensazione di svenimento o di capogiro, oppure la sensazione di estrema stanchezza).

Eviti di guidare o di usare macchinari se non si sente bene dopo la vaccinazione. Prima di guidare veicoli o di usare macchinari, attenda che eventuali effetti del vaccino siano passati.

Nuvaxovid contiene sodio e potassio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di potassio (39 milligrammi) per dose da 0,5 mL, cioè essenzialmente "senza potassio".

3. Come viene somministrato Nuvaxovid

Nuvaxovid sarà somministrato sotto forma di due iniezioni distinte da 0,5 mL.

Il medico, il farmacista o l'infermiere inietterà il vaccino in un muscolo, generalmente nella parte superiore del braccio.

Per completare il ciclo di questo vaccino, si raccomanda di ricevere la seconda dose di Nuvaxovid 3 settimane dopo la prima dose.

Durante e dopo ogni iniezione del vaccino, il medico, il farmacista o l'infermiere la terrà sotto osservazione per circa 15 minuti per monitorare eventuali segni di una reazione allergica.

Se dimentica l'appuntamento per la seconda iniezione di Nuvaxovid, chieda consiglio al medico o all'infermiere. Se salta l'iniezione programmata, la protezione da COVID-19 potrebbe essere incompleta.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo vaccino può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. La maggior parte degli effetti indesiderati scompare entro pochi giorni dall'insorgenza. Se i sintomi persistono, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Come per altri vaccini, potrebbe avvertire dolore o disagio nel punto di iniezione oppure potrebbe osservare un certo rossore e gonfiore in corrispondenza di questo punto. Tuttavia, queste reazioni scompaiono generalmente entro pochi giorni.

Si rivolga **urgentemente** a un medico se accusa uno qualsiasi dei seguenti segni e sintomi di reazione allergica:

- sensazione di svenimento o capogiro
- alterazioni del battito cardiaco
- respiro affannoso
- respiro sibilante
- gonfiore delle labbra, del viso o della gola
- orticaria o eruzione cutanea
- nausea o vomito
- dolore allo stomaco

Si rivolga al medico o all'infermiere se dovesse manifestarsi qualsiasi altro effetto indesiderato. Questi possono essere:

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):

- cefalea
- nausea o vomito
- dolori muscolari
- dolori articolari
- dolore o dolorabilità nel punto in cui viene eseguita l'iniezione
- sensazione di estrema stanchezza (affaticamento)
- malessere generale

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- rossore nel punto in cui viene eseguita l'iniezione
- gonfiore nel punto in cui viene eseguita l'iniezione
- febbre (>38 °C)
- brividi
- dolore o disagio nel braccio, nella mano, nella gamba e/o nel piede (dolore agli arti)

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):

- ingrossamento dei linfonodi
- ipertensione
- prurito sulla pelle, eruzione cutanea oppure orticaria
- rossore della pelle
- prurito sulla pelle nel punto in cui viene eseguita l'iniezione

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V, includendo il numero di lotto, se

disponibile. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo vaccino.

5. Come conservare Nuvaxovid

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Il medico, il farmacista o l'infermiere è responsabile della conservazione di questo vaccino e dello smaltimento corretto del prodotto non utilizzato.

Le informazioni sulla conservazione, la scadenza, l'impiego e la manipolazione sono riportate nella sezione destinata agli operatori sanitari alla fine di questo foglio illustrativo.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Nuvaxovid

- Una dose (0,5 mL) di Nuvaxovid contiene 5 microgrammi di proteina *spike** di SARS-CoV-2 con adiuvante Matrix-M.

  * Prodotta tramite tecnologia del DNA ricombinante con sistema di espressione di baculovirus in una linea cellulare di insetto derivata da cellule Sf9 della specie *Spodoptera frugiperda*

- Matrix-M è incluso in questo vaccino come adiuvante. Gli adiuvanti sono sostanze contenute in alcuni vaccini per accelerare, migliorare e/o prolungare gli effetti protettivi del vaccino. L'adiuvante Matrix-M contiene la frazione A (42,5 microgrammi) e la frazione C (7,5 microgrammi) di estratto di *Quillaja saponaria* Molina per ogni dose da 0,5 mL.

- Gli altri componenti (eccipienti) contenuti in Nuvaxovid sono:
  - disodio idrogeno fosfato eptaidrato
  - sodio diidrogeno fosfato monoidrato
  - disodio idrogeno fosfato diidrato
  - sodio cloruro
  - polisorbato 80
  - colesterolo
  - fosfatidilcolina (incluso α-tocoferolo tutto racemico)
  - potassio diidrogeno fosfato
  - potassio cloruro
  - sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH)
  - acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH)
  - acqua per preparazioni iniettabili

Descrizione dell'aspetto di Nuvaxovid e contenuto della confezione

- Dispersione da incolore a leggermente gialla, da limpida a leggermente opalescente (pH 7,2).
- 5 mL di dispersione in un flaconcino con tappo di gomma e cappuccio a strappo di plastica blu.
- Ogni flaconcino contiene 10 dosi da 0,5 mL
- Confezione: 10 flaconcini multidose.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Novavax CZ a.s.
Bohumil 138
Jevany, 28163

Repubblica Ceca

Produttore
Novavax CZ a.s.
Bohumil 138
Jevany, 28163
Repubblica Ceca

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {GG mese AAAA}.

A questo vaccino è stata rilasciata un'autorizzazione "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo vaccino.

L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo vaccino e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Effettuare la scansione del codice con un dispositivo mobile per ottenere il foglio illustrativo in lingue diverse.

Oppure visitare il sito: https://www.NovavaxCovidVaccine.com

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, http://www.ema.europa.eu.

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Somministrare Nuvaxovid per via intramuscolare, preferibilmente nel muscolo deltoide del braccio, in due dosi a 3 settimane di distanza l'una dall'altra.

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Istruzioni per la manipolazione e la somministrazione

Non usare questo vaccino dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta dopo Scad/EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo vaccino deve essere manipolato da un operatore sanitario con tecniche asettiche per garantire la sterilità di ciascuna dose.

Preparazione per l’uso

- Il vaccino viene fornito pronto per l’uso.
- Il flaconcino chiuso deve essere conservato a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C e tenuto nell’imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.
- Immediatamente prima dell’uso, estrarre il flaconcino di vaccino dalla scatola conservata in frigorifero.
- Registrare la data e l’ora di smaltimento sull’etichetta del flaconcino. Usare entro 6 ore dalla prima perforazione.

Ispezione del flaconcino

- Far roteare delicatamente il flaconcino multidose prima del prelievo di una dose e tra un prelievo e l’altro. Non agitare.
- Ogni flaconcino multidose contiene una dispersione da incolore a leggermente gialla, da limpida a leggermente opalescente.
    - Prima della somministrazione, ispezionare visivamente il contenuto del flaconcino per escludere la presenza di particolato visibile e/o alterazioni del colore. In presenza di una di queste condizioni, non somministrare il vaccino.

Somministrazione del vaccino

- Ogni flaconcino contiene una quantità in eccesso per garantire il prelievo di un massimo di dieci (10) dosi da 0,5 mL ciascuna.
- Ogni dose da 0,5 mL viene aspirata in una siringa sterile attraverso un ago sterile per la somministrazione tramite iniezione intramuscolare, preferibilmente nel muscolo deltoide del braccio.
    - Il vaccino non deve essere miscelato nella stessa siringa con altri vaccini o medicinali.
    - Non accumulare il vaccino in eccesso da più flaconcini.

Conservazione dopo la prima perforazione con ago

- Nuvaxovid non contiene conservanti. Conservare il flaconcino aperto a una temperatura compresa tra 2 °C e 25 °C per un massimo di 6 ore dopo la prima perforazione.

Eliminazione

- Eliminare il vaccino se non viene utilizzato entro 6 ore dopo la prima perforazione del flaconcino (vedere paragrafo 6.3).

Smaltimento

- Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

ALLEGATO IV

CONCLUSIONI RELATIVE AL RILASCIO DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI PRESENTATE DALL’AGENZIA EUROPEA PER I MEDICINALI

Conclusioni presentate dall'Agenzia europea per i medicinali su:

- **Rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio subordinata a condizioni**

A seguito della valutazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, il Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products,* CHMP) ritiene che il rapporto beneficio/rischio sia favorevole al fine di raccomandare il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio subordinata a condizioni, come ulteriormente descritto nella relazione pubblica di valutazione europea (*European Public Assessment Report*, EPAR).